

· 药物与临床 ·

乌司他丁对失血性休克患者肝肾功能的影响

周丽¹ 厉旭光² 林贤考¹ (1. 宁波市第六医院急诊科 浙江宁波 315040; 2. 宁波大学医学院附属医院重症医学科)

摘要 目的: 探讨乌司他丁治疗创伤失血性休克的效果及对患者肝肾功能的影响。**方法:** 110 例创伤失血性休克患者随机分为对照组($n=55$)和观察组($n=55$)。对照组采用常规抗休克治疗,观察组在对照组基础上加用乌司他丁微量注射泵静注。两组疗程均为 1 周。观察两组患者术前和术后心率、尿量、肝功能、肾功能及炎症细胞因子水平变化。**结果:** 观察组术后 3 h、6 h 心率明显低于治疗前,尿量明显多于治疗前;观察组术后第 1、第 3 天的 AST、ALT 及 LDH 均明显低于同期对照组($P<0.05$);观察组术后第 1 天 BUN、SCr、 β 2-MG 均明显高于术前($P<0.05$),术后第 3 天 BUN、SCr、 β 2-MG 与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组术后第 1 天 IL-1 β 水平较术前显著升高($P<0.05$),术后第 3 天血浆 IL-1 β 水平与术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组术后第 1、第 3 天 IL-6 水平均较术前显著升高($P<0.05$),且较对照组显著下降($P<0.05$)。**结论:** 乌司他丁对创伤失血性休克患者肾功能具有一定的保护作用,同时还可改善患者心率及尿量。

关键词 创伤;失血性休克;乌司他丁;肾功能

中图分类号:R977 文献标识码:A 文章编号:1008-049X(2015)03-0424-03

Effect of Ulinastatin on Liver and Kidney Function in Patients with Hemorrhagic Shock

Zhou Li¹, Li Xuguang², Lin Xiankao¹ (1. Emergency Department, the Sixth Hospital of Ningbo City, Zhejiang Ningbo 315040, China; 2. Intensive Medical Department, Affiliated Hospital of Ningbo University Medical College)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of ulinastatin on liver and kidney function in the patients with traumatic hemorrhagic shock. **Methods:** Totally 110 patients with traumatic hemorrhagic shock were divided into the control group ($n=55$) and the observation group ($n=55$) according to the random number table. The control group received the conventional anti-shock treatment, and the observation group received ulinastatin with intravenous injection by syringe pump additionally. The changes of heart rate, urine volume, liver function, renal function and inflammatory cytokine levels in the two groups were observed before and after the operation. **Results:** The heart rate at the 3rd h and 6th h after the operation in the observation group was significantly lower than that before the treatment, and urine volume was also significantly more than that before the treatment. The postoperative AST, ALT and LDH at the 3rd h and 6th h in the observation group were significantly lower than those in the control group at the same period, and the difference was significant ($P<0.05$). The postoperative BUN, SCr and β 2-MG on the 1st day in the observation group were significantly higher than those before the surgery, and the difference was significant ($P<0.05$); the postoperative BUN, SCr and β 2-MG on the 3rd day in the observation group were significantly different from those in the control group ($P<0.05$). The postoperative IL-1 β level on the 1st day in the observation group was significantly higher than that before the surgery ($P<0.05$); the serum IL-1 β level on the 3rd day in the observation group showed no statistically significant difference from that before the surgery ($P>0.05$); the IL-6 levels on the 1st and 3rd day in the observation group were significantly higher than those before the surgery, however, lower than those in the control group with significant differences ($P<0.05$). **Conclusion:** Ulinastatin has protective effect on liver and kidney function in the patients with traumatic hemorrhagic shock, and can improve heart rate and urine output of the patients.

KEY WORDS Trauma; Hemorrhagic shock; Ulinastatin; Liver and kidney function

随着社会经济的快速发展以及社会现代化的不断发展,创伤失血性休克已成为人类死亡的重要因素之一^[1]。创伤失血性休克主要是因创伤与失血致使机体产生大量氧自由基和炎症介质,从而引发全身炎症反应,且术后极易出现肝肾功能等并发症^[2,3]。乌司他丁是高效广谱的一种蛋白酶抑制药,可明显抑制糖、脂肪水解酶及多种蛋白酶,清除自由基,文献报道乌司他丁可保护各脏器的缺血、再灌注损伤^[4,5],近年来常用于急诊危重疾病中。本研究观察乌司他丁治疗创伤失血性休克的临床效果及对患者肝肾功能的影响,为临床诊断治疗提供参考。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2010 年 3 月~2014 年 1 月在我院接受治疗的创伤失血性休克患者 110 例。采用随机数字表法随机分为对照组和观察组各 55 例。观察组男 37 例,女 18 例;年龄 18~73 岁,平均(38.72 $\pm$ 3.18)岁;体质量 45~80 kg,平均(59.37 $\pm$ 10.12)kg;轻度休克 7 例,中度休克 29 例,重度休克 19 例;锐器伤 27 例,交通事故伤 15 例,坠落伤 7 例,其他 6 例。对照组男 39 例,女 16 例;年龄 20~78 岁,平均(40.13 $\pm$ 3.75)岁;体质量 43~82 kg,平均(60.12 $\pm$ 11.37)kg;轻度休克 6

通讯作者:周丽 Tel:18906627957 E-mail:zhouliningbo@126.com

例,中度休克 27 例,重度休克 22 例;锐器伤 27 例,交通事故伤 15 例,坠落伤 7 例,其他 6 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院相关伦理委员会批准通过。

1.2 纳入标准及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①年龄 18~80 岁;②患者及其家属签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①不符合纳入标准者;②合并有严重肝、肾等原发疾病者;③合并颅内出血和胸腹腔脏器损伤者;④过敏体质者;⑤妊娠和哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

两组患者均行气管插管全麻,呼吸机机械控制呼吸,并且于右颈内静脉穿刺置管,术中采用维库溴胺、芬太尼间断静注及间断吸入异氟烷维持麻醉。

1.3.1 对照组 采取常规抗休克治疗,参照《2007 年低血容量性休克复苏指南》^[6]原则进行及时救治,主要包括:患者均于入院后对伤情迅速给予评估,采取迅速止血、输血抗休克、快速输液、纠正酸碱平衡失调等治疗。连续治疗 1 周。

1.3.2 观察组 在对照组基础上加用乌司他丁(天普洛安,广东天普生化医药股份有限公司,规格:10 万 U,批号:031307073)10 万 U 溶于 0.9% 氯化钠注射液 25 ml 中,微量注射泵持续静注 10 min,tid,连续注射 1 周。

1.4 观察指标

①观察两组患者心率和尿量的变化,分别于术前、术后 3,6 h 检测;②观察两组患者肝功能变化,分别于术前、术后第 1、第 3 天采静脉血测定血浆中乳酸脱氢酶(LDH)、丙氨酸转氨酶(ALT),LDH 采用比色法测定,ALT 采用采用定时比色法测定;③观察患者肾功能的变化,分别于术前、术后第 1、第 3 天采静脉血测定血浆中尿素氮(BUN)、肌酐(SCr),以及尿 β 2-微球蛋白(β 2-MG)含量,BUN 采用酶法测定,SCr 采用尿酶法测定, β 2-MG 采用免疫比浊法测定,试剂盒购于北京利德曼生化股份有限公司;④观察两组患者术前、术后第 1、第 3 天炎性细胞因子水平变化。

1.5 统计学方法

运用统计学软件 SPSS 22.0 进行本文研究数据处理分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者心率及尿量比较

两组患者术前、术后 3 h、术后 6 h 心率与尿量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组术后 3 h 和术后 6 h 心率均较术前明显降低,而尿量明显增多,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组术后 6 h 心率较术后 3 h 明显降低,尿量明显增多,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者肝功能指标比较

两组患者术前 AST、ALT 及 LDH 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组术后第 1、第 3 天 AST、ALT 及 LDH 均明显低于同期对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者心率及尿量比较($\bar{x} \pm s$)

分组	例	时间	心率(次/min)	尿量(ml·h ⁻¹)
观察组	55	术前	125.37 ± 16.42	19.57 ± 4.26
		术后 3h	110.17 ± 15.84 ^a	41.72 ± 7.24 ^a
		术后 6h	98.36 ± 13.95 ^{ab}	83.12 ± 12.145 ^{ab}
对照组	55	术前	124.87 ± 17.16	21.03 ± 5.13
		术后 3h	108.52 ± 17.04 ^a	39.96 ± 8.36 ^a
		术后 6h	98.12 ± 15.835 ^{ab}	82.71 ± 11.565 ^{ab}

注:与本组术前比较,^a $P<0.05$;本组术后 3 h 比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 两组患者肝功能指标比较($U \cdot L^{-1}, \bar{x} \pm s$)

分组	例	时间	AST	ALT	LDH
观察组	55	术前	39.17 ± 15.29	31.82 ± 11.75	6.68 ± 3.41
		术后第 1 天	40.72 ± 14.38 ^a	33.92 ± 10.37 ^a	7.41 ± 4.08 ^a
		术后第 3 天	41.86 ± 15.24 ^a	34.82 ± 11.09 ^a	7.18 ± 3.52 ^a
对照组	55	术前	39.47 ± 14.83	32.09 ± 12.13	6.70 ± 3.68
		术后第 1 天	49.14 ± 13.52	41.87 ± 11.72	9.40 ± 3.88
		术后第 3 天	52.03 ± 16.17	46.04 ± 12.14	9.83 ± 5.20

注:与对照组同期比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患者肾功能指标比较

两组患者术前 BUN、SCr、 β 2-MG 比较,差异无统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后第 1 天 BUN、SCr、 β 2-MG 均明显高于术前,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组术后第 3 天 BUN、SCr、 β 2-MG 与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

分组	例	时间	BUN (mmol·L ⁻¹)	SCr (μ mol·L ⁻¹)	β 2-MG (mg·dl ⁻¹)
观察组	55	术前	5.32 ± 1.83	78.94 ± 13.74	1.57 ± 0.62
		术后第 1 天	8.58 ± 1.41 ^a	88.14 ± 12.79 ^a	1.07 ± 0.43 ^a
		术后第 3 天	5.47 ± 1.74 ^b	81.54 ± 12.39 ^b	0.74 ± 0.47 ^a
对照组	55	术前	5.28 ± 1.64	79.36 ± 14.18	1.54 ± 0.58
		术后第 1 天	8.71 ± 1.69 ^a	91.23 ± 13.04 ^a	1.35 ± 0.52 ^a
		术后第 3 天	8.52 ± 1.57 ^a	108.72 ± 14.17 ^a	1.05 ± 0.38 ^a

注:与本组术前比较,^a $P<0.05$;与对照组同期比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 两组患者炎性细胞因子水平比较

两组患者术前 IL-1 β 、IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组术后第 1 天 IL-1 β 水平较术前显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),术后第 3 天血浆 IL-1 β 水平与术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组术后第 1、第 3 天 IL-6 与术前比较,均有显著升高,而较对照组显著下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者炎性细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s, ng \cdot L^{-1}$)

分组	例	时间	IL-1 β	IL-6
观察组	55	术前	10.94 ± 4.51	44.37 ± 10.06
		术后第 1 天	20.04 ± 5.79 ^a	90.16 ± 11.24 ^a
		术后第 3 天	12.18 ± 4.62 ^b	49.85 ± 12.42 ^{ab}
对照组	55	术前	10.49 ± 4.36	45.04 ± 10.48
		术后第 1 天	16.91 ± 5.03 ^a	156.44 ± 13.17 ^a
		术后第 3 天	14.52 ± 3.48 ^a	102.63 ± 12.75 ^a

注:与本组术前比较,^a $P<0.05$;与对照组同期比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

失血性休克发生时,患者器官因缺血致使功能受损。当纠正患者休克时,即使器官、组织缺血后重新获得血液再灌注,仍可能导致功能由于缺血再灌注损伤而受损。

本文研究发现,创伤失血性休克患者早期应用乌司他丁可明显改善由于缺氧缺血对肝功能的损害,且患者 LDH、AST、及 ALT 在术后均未见显著上升;同时还能够改善由于大量失血肾血流减少而损害肾小管与肾小球功能,且 SCr 与 BUN 也未显著上升。 $\beta 2$ -MG 是一种低分子蛋白量,几乎存在与所有体细胞的细胞膜上,血管中约有99.9%的 $\beta 2$ -MG被近曲小管重吸收,并且通过细胞内被溶酶系统分解,仅少量的 $\beta 2$ -MG经尿液中排除,故肾小管重吸收障碍是致使 $\beta 2$ -MG浓度增高的一个重要因素。 $\beta 2$ -MG主要是经肾脏代谢,是肾脏早期损伤的重要指标。本文研究发现,对于创伤失血性休克患者应用乌司他丁可明显降低 $\beta 2$ -MG,从而保护肾功能。

乌司他丁是无免疫原性的一种蛋白酶抑制药,该药物能够降低水解酶对组织器官的损害,且可抑制促炎性细胞因子的释放以及促进抗炎性细胞因子的表达等。作用主要包括:①改善微循环和组织灌注,避免缺血再灌注损伤;②抑制介质过度释放,抑制多种脂类水解酶、蛋白酶等活性;③预防多器官功能衰竭。研究报道显示,直视下体外循环心脏手术后易致使患者发生急性肾衰竭,从而使病死率发生率增加。其机制可能时因体外循环过程中的低灌注从而致使肾单位、肾皮质出现缺血缺氧性改变;炎性介质的大量释放与中性粒细胞的激活,从而损害了肾小管和肾小球。而乌司他汀用于体外循环手术中能够清除氧自由基,稳定溶酶体膜,降低体外循环以及抑制炎性因子释放使所致使的血管内皮的损伤,以此达到保护肾功能,避免出现急性肾衰竭等并发症。同时,我院还应对创伤失血性休克患者做好相关预防措施,包括:①做好外伤的现场处理,如及时止血、保温等;②积极防治感染;③针对

失液和失血过多患者如大量出汗、消化道出血、咯血、腹泻、呕吐等,应及时酌情输血或补液。

参 考 文 献

- 1 霍红. 86 例创伤失血性休克患者的抢救与护理[J]. 中国医药导报, 2011, 8(16): 128-129
- 2 刘红梅, 孙海晨. 创伤性休克复苏的研究进展[J]. 创伤外科杂志, 2011, 13(1): 78-81
- 3 Son JY, Chandler B, Feketova E, *et al.* Oral pretreatment with recombinant human lactoferrin limits trauma-hemorrhagic shock-induced gut injury and the biological activity of mesenteric lymph[J]. *Journal of Surgical Research*, 2014, 187(1): 270-277
- 4 Cao YZ, Tu YY, Chen X, *et al.* Protective effect of Ulinastatin against murine models of sepsis: inhibition of TNF- α and IL-6 and augmentation of IL-10 and IL-13[J]. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2012, 64(6): 543-547
- 5 张志强, 李济福. 乌司他丁对创伤失血性休克患者肾功能和炎性因子的影响[J]. 中国基层医药, 2013, 20(4): 561-562
- 6 中华医学会重症医学分会. 低血容量休克复苏指南(2007)[J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(3): 129-134
- 7 彭艳, 彭雪刚, 文刚, 等. 两种液体复苏方式在抢救多发伤创伤失血性休克中的临床研究[J]. 四川医学, 2011, 32(8): 1263-1264
- 8 钟坚, 马诚, 李少洪, 等. 乌司他丁治疗创伤失血性休克全身炎症反应的临床研究[J]. 中国热带医学, 2013, 13(2): 222-225
- 9 Fang Y, Xu P, Gu C, *et al.* Ulinastatin improves pulmonary function in severe burn-induced acute lung injury by attenuating inflammatory response[J]. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2011, 71(5): 1297-1304
- 10 王力民, 汤慧, 郑亚伟. 乌司他丁对创伤失血性休克患者 TXA₂/PGI₂ 平衡和肾功能的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志. 2010, 16(2): 169-172